

THESIS

MUNICH

1968 4

"DIE KALLIKREINAUSSCHIEDUNG IM HARN
NACH NIERENTRANSPLANTATION
BEI HUNDEN UND BEI MENSCHEN"

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Reiner / Busse



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM KLINISCH-CHEMISCHEN INSTITUT
AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Vorstand: Professor Dr. Dr. E. Werle)

"DIE KALLIKREINAUSSCHEIDUNG IM HARN
NACH NIERENTRANSPLANTATION
BEI HUNDEN UND BEI MENSCHEN"

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Reiner Busse
aus Weissenborn/Thüringen

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. E. WERLE
Mitberichterstatter:	-
Dekan:	Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 12.3.1968

INHALTSVERZEICHNIS

A.	Einleitung und Fragestellung	5
B.	Theoretischer Teil	6
I.	Praekallikreine und Kallikreine	6
II.	Nierentransplantation	8
C.	Experimenteller Teil	10
I.	Tierversuche	10
II.	Diskussion	27
III.	Klinische Untersuchungen	29
IV.	Diskussion	39
D.	Zusammenfassung	41
I.	Tierversuche	41
II.	Klinische Untersuchungen	42
E.	Literatur	44

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Nach Homo- und Heterotransplantation der Niere kommt es auf Grund von Antigen-Antikörper-Reaktionen zu Abwehrreaktionen des Empfängerorganismus. Bei der Antikörperbildung handelt es sich vorwiegend um eine zelluläre Reaktion, in deren Verlauf die Tubuli der transplantierten Niere zerstört werden (1).

In einer früheren Untersuchung stellten wir fest, daß nach tubulärer Nierenschädigung etwa durch Verabreichung von Salyrgan, Uranylacetat oder Spermin die Kallikreinausscheidung im Harn bei Ratten stark vermindert ist (2), und weiter, daß bei verschiedenen Nierenerkrankungen der Menschen die Kallikreinausscheidung zum Teil weit unter der Norm liegt (3).

Wenn also nach Nierentransplantationen auf Grund der Antigen-Antikörper-Reaktion die Nierentubuli geschädigt werden, könnte sich dies im Abfall der Kallikreinausscheidung äußern, und es wäre denkbar, anhand der Kallikreinbestimmung im Harn zu einer Frühdiagnose der Abwehrreaktion zu kommen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit diesem Problem.

B. THEORETISCHER TEIL

I. PRÄKALLIKREINE UND KALLIKREINE

Historischer Abriß

1925 beobachtete E. K. Frey bei intravenöser Injektion von wenigen Millilitern Harn am narkotisierten Hund ein Absinken des mittleren arteriellen Blutdrucks bei gleichzeitig ansteigender Pulsfrequenz (4). Etwa nach einer halben Minute stieg der Blutdruck wieder auf seinen Ausgangswert an. Diese blutdrucksenkende Substanz erhielt den Namen Kallikrein. 1936 fand E. Werle im Serum ein Substrat -Kallidinogen-, aus dem durch Kallikrein enzymatisch das Polypeptid Kallidin herausgespalten wird, das alle bisher dem Kallikrein zugeschriebenen pharmakologischen Wirkungen besitzt.

Vorkommen

Da bei der vorliegenden Arbeit nur der Kallikreingehalt des Harns von operierten Patienten und Hunden bestimmt wurde, wird bezüglich des Vorkommens von Kallikrein bei Vögeln, Amphibien und Reptilien auf: "Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren" (4) verwiesen.

Als Bildungsort für Kallikrein ist in erster Linie das Pankreas zu nennen, in dem es als Präkallikrein (5,6), daneben in geringen Menschen als aktives Kallikrein, vorliegt.

In den Mundspeicheldrüsen kommt dagegen nur aktives Kallikrein vor (7).

In der Schleimhaut des Verdauungstraktes wiederum liegt das Kallikrein zum größten Teil als Präkallikrein vor. Die Dickdarmschleimhaut enthält die größte Menge, die Magenschleimhaut mehr als die Dünndarmschleimhaut (8-11).

Im Blutplasma konnte bisher nur Präkallikrein, aber kein freies Kallikrein nachgewiesen werden (12-15).

In den Nieren wird Kallikrein in den proximalen Tubuli gebildet und durch aktive Beteiligung der Tubuli regelmäßig im Harn ausgeschieden, und zwar in aktiver Form (16,17). Die Konzentration im menschlichen Harn beträgt bei gesunden Personen 220 ± 100 KE/Tag; im Mittel $0,15 - 0,25$ KE/ml Harn, bei Hunden $1,5$ KE/ml Harn (16).

Chemie

Die Kallikreine sind hochmolekulare Proteine. Das Molekulargewicht liegt je nach Herkunft und Vorkommen zwischen 24 000 und 97 000.

Nebenher wird als nicht proteinhaltiger Bestandteil Salzsäure nachgewiesen, die jedoch für die enzymatische Wirkung ohne Bedeutung ist, da sie enzymatisch abgespalten werden kann, ohne daß die Wirkung des Kallikreins beeinträchtigt wird (18).

Die Kallikreine sind unlöslich in Wasser, wärigem Alkohol oder wärigem Aceton und in Ethylesteren mit hoher Dielektrizitätskonstante. Der isoelektrische Punkt liegt zwischen $p_{H} 1,0$ und $1,1$. Bei höheren Temperaturen und unphysiologischen p_{H} -Werten werden sie denaturiert (4).

Pharmakologie

Die Kallikreine rufen eine periphere Gefäßerweiterung hervor. Es kommt zu einer Erweiterung der Arteriofen und Kapillaren, nicht aber der kleinen Arterien (19-21), so daß der mittlere arterielle Blutdruck und der periphere Widerstand herabgesetzt werden. Außerdem führt die Erweiterung der peripheren Strombahn zu vermehrter Durchblutung der Haut, der Muskulatur (20-24), des Gehirns und der Retina (19).

Die Kallikreine erweitern die Coronargefäße, erregen die glatte Muskulatur, erhöhen die Kapillarpermeabilität und erzeugen Schmerz (4).

Dies alles durch Vermittlung von Kallidin, das aus dem Kallidinogen des Blutplasmas liberiert wird.

Bestimmungsmethode für Harnkallikrein

Menschlicher oder tierischer Harn wird unter Polnol gesammelt und im Kühlschrank aufbewahrt. Zu 200 ml Urin wird 100 ml Aceton gegeben. Anschließend wird 5 Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Niederschlag wird in wenig Wasser aufgenommen und 24 Stunden gegen fließendes Wasser dialysiert.

Die Kallikreinbestimmung erfolgt im biologischen Test am fortlaufend registrierten Carotisblutdruck eines künstlich beatmeten Hundes in Pernoxetol-Narkose gegen ein Standard-Kallikrein-Präparat.

Kallikrein-Einheit

Eine biologische Kallikreineinheit (K.E.) ist diejenige Menge Kallikrein, die bei intravenöser Injektion an Carotisdruck eines Hundes dieselbe Senkung auslöst wie 5 ml Harn von gesunden Menschen aus einer Sammelprobe von mindestens 50 l, die 24 Stunden gegen fließendes Wasser dialysiert worden war (4).

II. NIERENTRANSPLANTATION

Bedeutung

Die Bedeutung der Nierentransplantation ergibt sich aus der Tatsache, daß eine große Zahl vor allem jüngerer Menschen an chronischem Nierenversagen stirbt. Außerdem kann nur eine ganz geringe Zahl dieser Patienten durch die "künstliche Niere" am Leben erhalten werden (25).

Historischer Abriß

Bereits 1902 berichteten Ullmann und v. Decastello über Transplantationen einer Niere im Tierversuch. Die folgenden tierexperimentellen Untersuchungen galten vor allem den operativen Problemen, die heute aber durch die Entwicklung geeigneter Techniken der Gefäßanastomosen prinzipiell als gelöst betrachtet werden können.

1944 konnte Medawar nachweisen, daß die Ursache des Funktionsverlustes bei Homo- und Heterotransplantaten Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion ist und es sich also um ein immunologisches Geschehen handelt.

Klinische Serientransplantationen erfolgten 1951 bis 1953 in Boston und Paris; die transplantierten Nieren waren aber in der Regel spätestens nach 3 Wochen funktionsuntüchtig (25).

Bis zum Ende 1966 sind an etwa 60 Kliniken in 19 Ländern 1100 Ersttransplantationen durchgeführt worden.

Immunologische Probleme

Es muß streng unterschieden werden zwischen Isotransplantationen, wie sie zwischen eineiigen Zwillingen möglich und auch wiederholt erfolgreich durchgeführt worden sind, und Homotransplantationen, welche zu Antigen-Antikörper-Reaktionen zwischen Spenderniere und Empfängerorganismus führen, die den Erfolg der Transplantation gefährden (1).

Um diese immunologischen Reaktionen zu beeinflussen, werden folgende therapeutische Maßnahmen ergriffen:

- 1) Als Basistherapeutikum wird Azathioprine (Imuran) gegeben, das die Nukleinsäuresynthese beeinträchtigt und durch Hemmung des Kernstoffwechsels vorwiegend auf sich rasch teilende Zellen wirkt.
- 2) Kortikosteroide, mit denen die trotz Behandlung mit den Zytostatika meist noch auftretende Abwehrreaktion des Empfängers beherrscht werden kann.
- 3) Aktinomycin (Sanamycin), ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum, das ebenfalls hemmend auf die Bildung lymphozytärer Zellen wirkt.

4) Prophylaktische Röntgenbestrahlung des Transplantates vom 1. bis 7. postoperativen Tag mit Dosen zu je 150 R. Dadurch kann eine Frühabwehr abgeschwächt oder vermieden werden.

5) Die Ganzkörperbestrahlung wurde wegen der häufig tödlich endenden septischen Komplikationen fast völlig aufgegeben (1).

6) Antilymphozytenserum, das durch Immunisierung eines Pferdes oder eines Kalbes oder eines Schafes mit Hundelymphozyten aus der Lymphe des Ductus thoracicus sowie eines Schafes mit Thymuszellen neugeborener Hunde hergestellt wird. Diese Immunseren haben Antikörper gegen Lymphozyten und Zellen lymphatischer Organe gegen Granulozyten, Erythrozyten und Eiweißbestandteile des Hundes (26).

Zeichen der Abwehrreaktion

Entscheidend für die Erhaltung der Funktion des Transplantates -und damit für das Leben des Patienten- ist das frühzeitige Erkennen von Abwehrreaktionen.

Als klinische Zeichen der Abwehrreaktion gelten:

Vergrößerung der Niere, Flüssigkeitsretention (Ödeme-Oligurie-Anurie), Blutdruckerhöhung, Schmerzen im Bereich des Transplantates, Fieber unklarer Genese, allgemeines Krankheitsgefühl.

Folgende Laboruntersuchungen sprechen ebenfalls für aktive Abwehrreaktion:

Blut: Anstieg von Rest-N und Kreatinin, Absinken der Kreatinin-Clearance, Leukozytose, Anstieg der Lactatdehydrogenase (LDH)
 Urin: Absinken der Natriumausscheidung, Absinken der Osmolarität, Proteinurie, Sediment (Erythrozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Zylinder) (25)

Dies sind leider keine Untersuchungsmethoden, die eine Abwehr zu einem Zeitpunkt erkennen lassen, zu dem noch keine nachweisbaren Funktionseinschränkungen eingetreten sind.

In dieser Arbeit wird versucht, zu zeigen, daß durch Bestimmung der Kallikreinmenge im Harn früher und sicher die Abwehrreaktion erfaßt werden kann.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. TIERVERSUCHE

Homologe Nierentransplantationen wurden bei Bastardhunden mit einem Gewicht von 15 - 25 kg durchgeführt. Als Nierenspender dienten etwa gleichgroße Hunde, die sich in ihrer Rassenzugehörigkeit deutlich vom jeweiligen Empfänger tier unterschieden.

Beide Nieren wurden gleichzeitig entfernt, die homologe Niere wurde nach Entnahme in die rechte bzw. linke Fossa ilica des Empfängers transplantiert.

Die Hunde der 1. Serie wurden ohne Vorbehandlung operiert, die der 2. Serie wurden im Schnitt 3 bis 5 Tage vor der Operation mit Imuran und Cortisol behandelt.

Die Tiere erhielten am Operationstag etwa 250 ml Macrodex und 250 ml Ringerlösung intravenös. Je nach Allgemeinzustand der Tiere wurden diese Infusionen in den nächsten Tag wiederholt. Wasser wurde vom ersten, Mischfutter vom zweiten postoperativen Tag an ad libidum gegeben. In den ersten 3 Tagen wurden täglich 1,0 g Chloramphenicol intravenös injiziert.

Antilymphozytenserum vom Pferd wurde vom Tag der Operation an in einer Dosis von zweimal täglich 0,5 ml/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Diese Behandlung wurde bis zum Tod bzw. bei Überleben bis zu 1/2 Jahr fortgesetzt. Die Abstoßungsreaktion des Hundes wurde durch das Antilymphozytenserum task getrimmt. Die Überlebenszeit wurde dadurch wesentlich verlängert (26).

Von der Abteilung für experimentelle Chirurgie an der Chirurgischen Universitätsklinik München, in der die Transplantationen durchgeführt wurden, wurden uns folgende Werte für Osmolarität, Eiweißgehalt, spezifisches Gewicht, Harnstoff und der histologische Befund zur Verfügung gestellt.

Die tägliche Harnmenge wurde unter Toluol gesammelt, und, wie beschrieben, die Kallikreinausscheidung pro ml Harn bestimmt.

I. SERIE

Fall 1: Max, operiert am 13.1.1966.

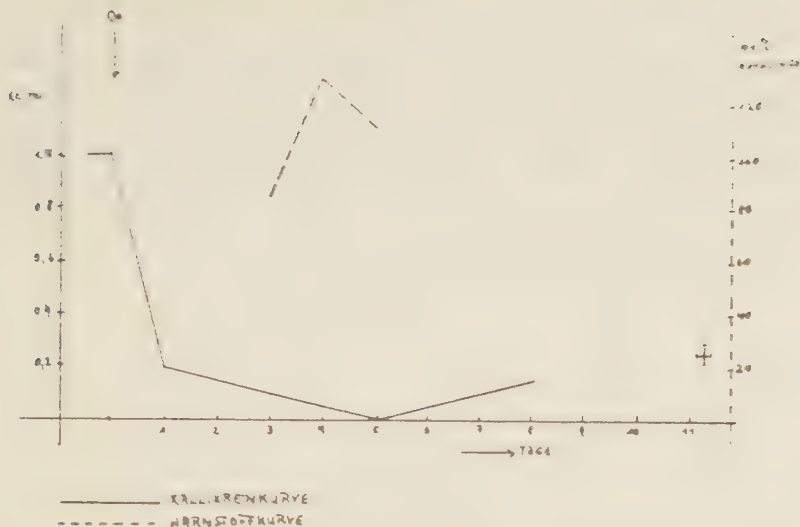


Abb. 1: Die Kallikreinwerte sind vor der totalen Nierenexstirpation normal (1,0 KE/ml Harn) und sinken nach der Nierenexstirpation innerhalb von 5 Tagen auf 0, um dann wieder ganz gering anzusteigen. Leider sind zu wenig Harnstoffwerte ermittelt worden, so daß die Kallikreinwerte zu den Harnstoffwerten nicht in Bezug gebracht werden können. Immerhin ist zu sehen, daß die Harnstoffkonzentration am höchsten ist, als die Kallikreinwerte am tiefsten stehen.

Überlebenszeit: 12 Tage

Todesursache: Urämie

Histologie: Nierenarterienthrombose, Niere infarziert, eitrige abszedierende Pyelitis.

Fall 2: Heinrich, operiert am 20.1.1966

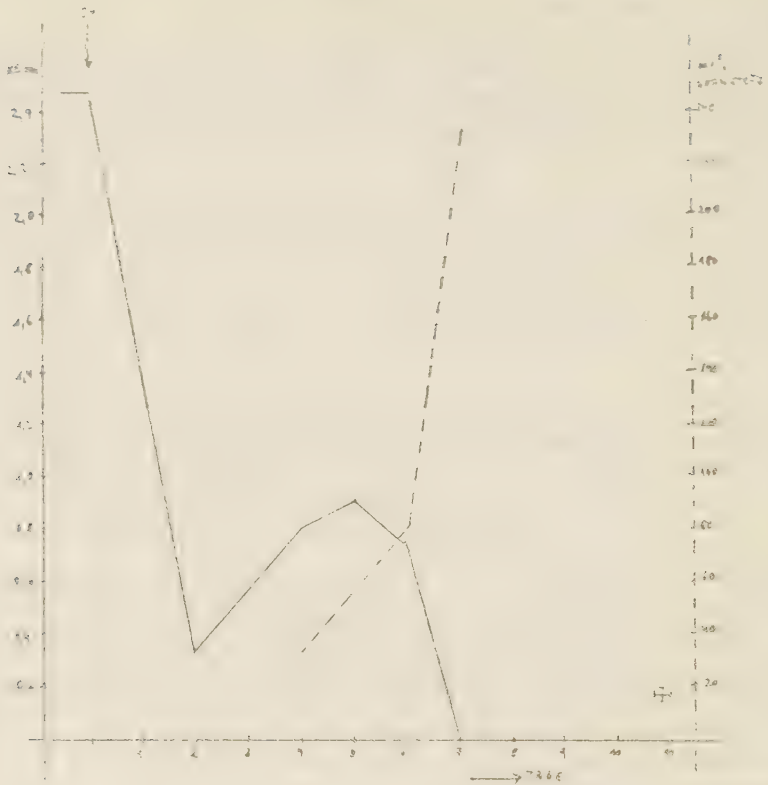


Abb. 1: Die Kreatininkonzentration sinkt postoperativ, um dann wieder etwas ansteigt. Am 10. Tag ist kein Kreatinin mehr nachzuweisen. Die Harnstoffwerte steigen ständig.

Überlebenszeit: 11 Tage, Todesursache: Urämie

Histologie: Nierenarterienthrombose, anämischer Niereninfarkt

Fall 3: Gunther, operiert am 3.12.1965.

Gunther war der einzige Hund, der die Transplantation bis heute überlebte.

Die letzte Kallikreinbestimmung erfolgte am 25.8.1966, also über 9 Monate nach der Operation. Die Werte lagen bei allen Bestimmungen - 51 wurden insgesamt durchgeführt - bei $0,5 \pm 0,3$ KE/ml Harn und unterlagen bis auf die Zeit kurz nach der Operation keinen größeren Schwankungen. Auch in dieser kritischen Zeit war Kallikrein immer nachweisbar.

Fall 4: Odin, operiert am 14.12.1966.

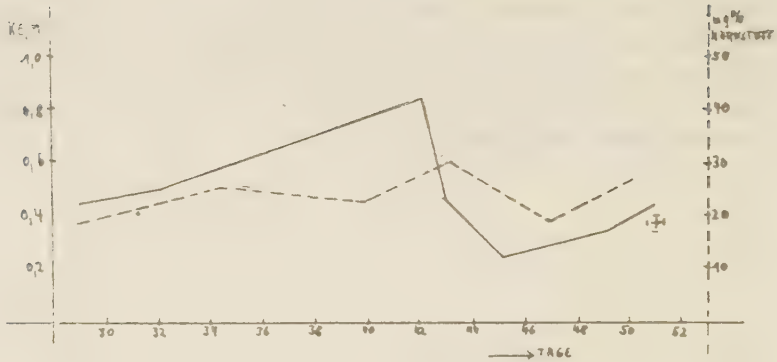


Abb. 2: Die Kallikreinkurve zeigt bis zum 12. postoperativen Tag einen gleichmäßigen Verlauf und steigt nach einem leichten Absinken gleichmäßig wieder an.

Überlebenszeit: 52 Tage

Todesursache: Staupe

Histologie: Niere bis auf geringe lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltrate normal. Keine Abstoßungsreaktion

Fall 5: Klaus, operiert am 28.1.1966.

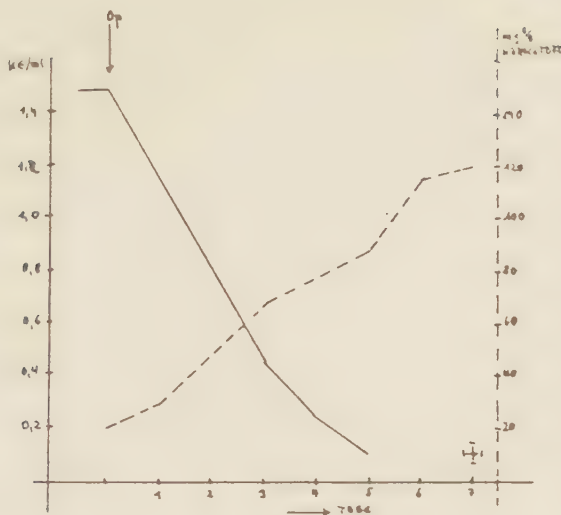


Abb. 4: Die Kallikreinwerte sinken sofort nach der Nierenimplantation auf tiefe Werte. Die Harnstoffwerte steigen.

Überlebenszeit: 7 Tage.

Todesursache: Urämie

Histologie: Nierenarterienthrombus, Niere infarziert.

Fall 6: Konrad, operiert am 28.1.1966.

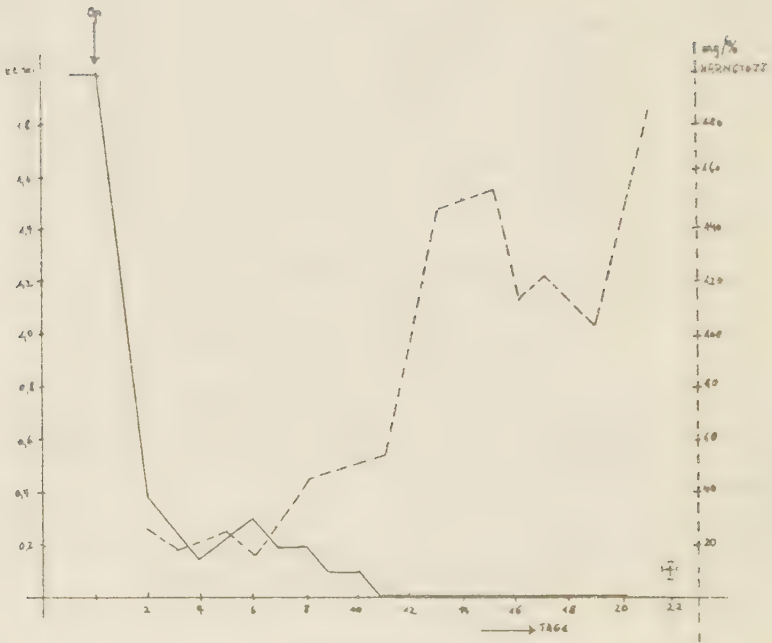


Abb. 5: Die Kallikreinwerte sinken postoperativ stark ab. Nach weiter stufenartigem Absinken ist Kallikrein ab dem 11. postoperativen Tag nicht mehr nachweisbar. Die Harnstoffwerte steigen wenig später an.

Überlebenszeit: 22 Tage

Todesursache: Urämie

Histologie: Pyelonephritis, keine reine Abstoßungsreaktion

Fall 7: Peter, operiert am 9.2.1966.

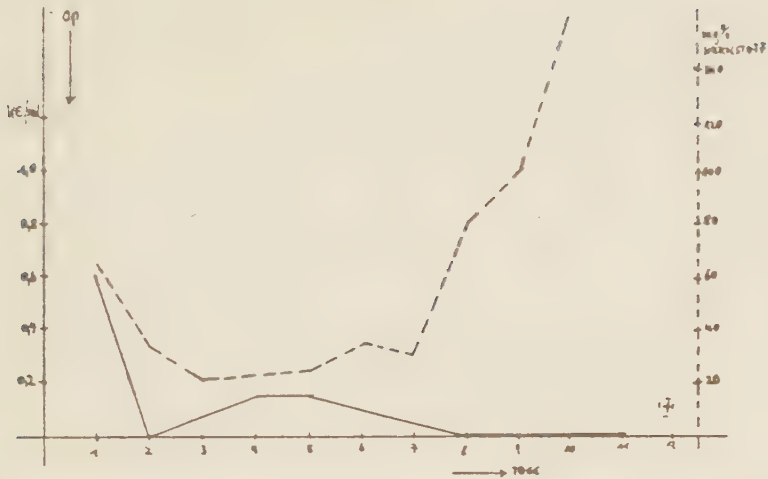


Abb. 6: Die Kallikreinwerte sinken am 2. postoperativen Tag auf 0 und steigen dann wieder geringfügig an. Vom 8. Tag an ist kein Kallikrein mehr nachzuweisen. Zu diesem Zeitpunkt steigen auch die Harnstoffwerte an.

Überlebenszeit: 12 Tage

Todesursache: Urämie

Histologie: Nierenarterienabknickung, Abstoßungsreaktion

Fall 8: Theo, operiert am 9.2.1966.

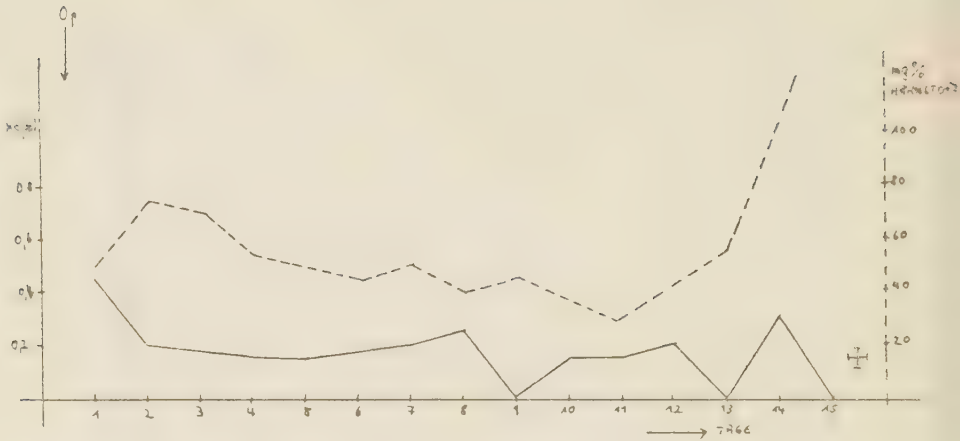


Abb. 7: Am 9., 13. und 15. postoperativen Tag ist kein Kallikrein nachweisbar, während die Harnstoffe bis zum 15. Tag nicht ansteigen.

Überlebenszeit: 16 Tage

Todesursache: Urämie

Histologie: reine Abstoßungsreaktion

Fall 9: Gregor, operiert am 1.3.1966.

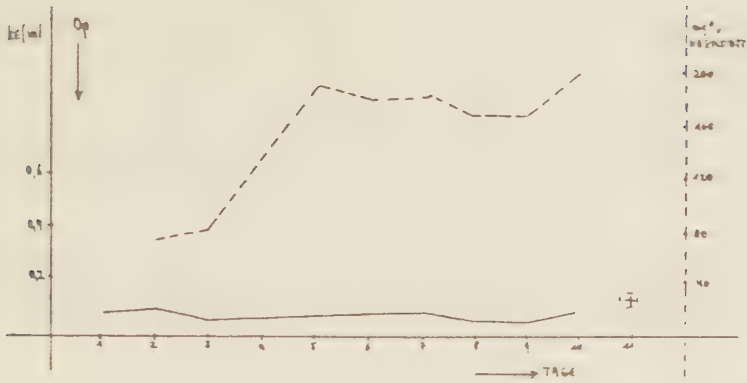


Abb. 8: Die Kallikreinwerte liegen gleichmäßig sehr tief, während die Harnstoffwerte ansteigen.

Überlebenszeit: 11 Tage

Todesursache: Urämie

Histologie: Infarkte in der Nierenrinde

II. SERIE

Fall 10: Gustav, operiert am 13. 6. 1966.

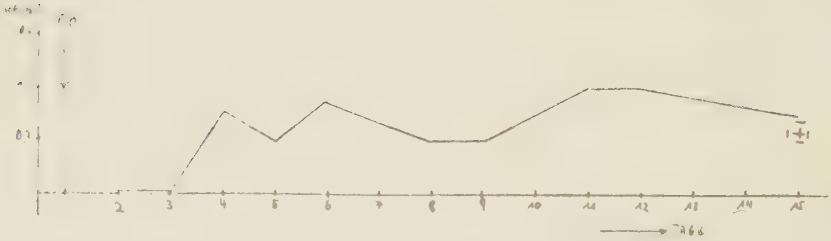


Abb. 1: Am 2. und 3. postoperativen Tag ist kein Kalikrein nachzuweisen. Bei allen weiteren Bestimmungen lagen die Werte regelmäßig zwischen 0,2 - 0,4 $\mu\text{U/ml}$ Harn. Leider sind keine Harnstoffwerte ermittelt worden, so daß die Kalikreinwerte zu den Harnstoffwerten nicht in Bezug gebracht werden können.

Überlebenszeit: 16 Tage

Todesursache: Staupe

Histologie: Infektion, keine Abstoßungsreaktion

Fall 11: David, 1. Nierenimplantation am 27.6.1966,
2. Nierenimplantation am 8.7.1966.

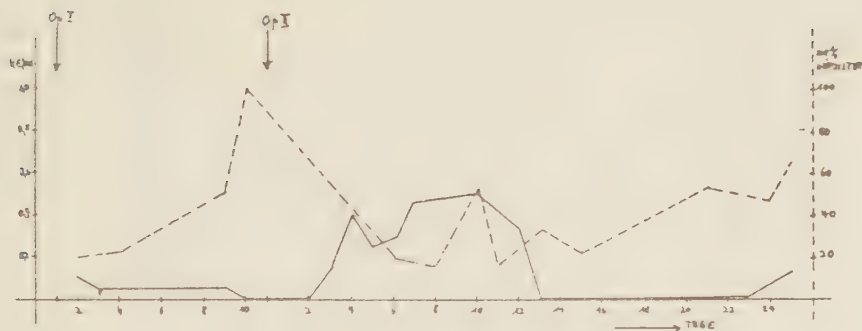


Abb. 10: Nach der 1. Nierenimplantation liegen die Kallikreinwerte sehr tief. Am 10. postoperativen Tag ist kein Kallikrein nachweisbar; zur selben Zeit steigen die Harnstoffwerte. Auch die ersten beiden Kallikreinbestimmungen nach der 2. Nierenimplantation sind negativ. Nach einem kurzen Anstieg der Werte ist Kallikrein während des 13. und 23. Tages nach der 2. Implantation nicht nachweisbar. Die Harnstoffwerte schwanken, ohne nennenswert anzusteigen. 1 Monat lang liegen die Kallikreinwerte dann um 0,7 KE/ml Harn, dann sind die Bestimmungen für 12 Tage negativ. Die letzten Werte liegen tief bei 0,05 KE/ml Harn.

Überlebenszeit: etwas über 3 Monate

Todesursache: Darminvagination

Histologie: akute Abstoßungsreaktion

Fall 12: Asco, operiert am 11.7.1966.

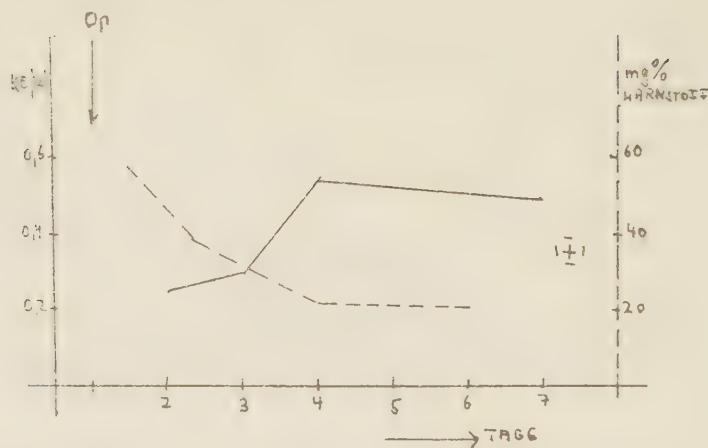


Abb. 11: Die Kallikreinwerte liegen im mittleren Bereich, die Harnstoffwerte unterliegen keinen größeren Schwankungen.

Überlebenszeit: 9 Tage

Todesursache: Darminvagination

Histologie: keine Abstoßungsreaktion

Interessant war, daß bei der Untersuchung des Harns neben Kallikrein Renin gefunden wurde.

Fall 13: Aarona, operiert am 22. 7. 1966.

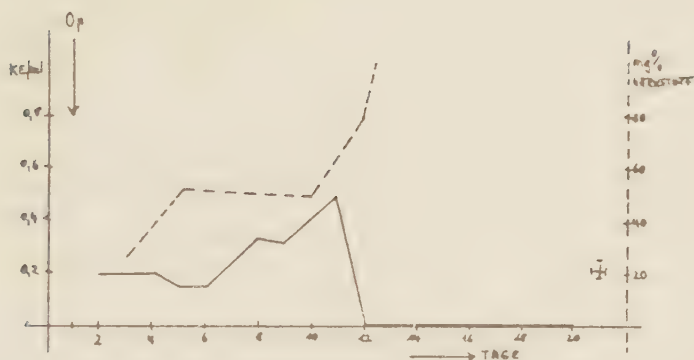


Abb. 12: Nachdem die Kallikreinwerte bis zum 11. postoperativen Tag im mittleren Bereich liegen, sind die weiteren Kallikreinbestimmungen negativ. Etwas vorher steigen die Harnstoffwerte an.

Überlebenszeit: 20 Tage

Todesursache: Urämie

Histologie: ausgeprägte Abstoßungsreaktion

Fall 14: Sherry, operiert am 22. 7. 1966.

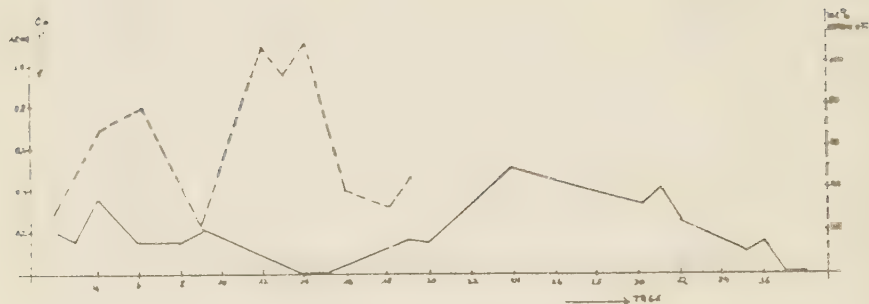


Abb. 13: Am 14. postoperativen Tag wird die Kallikreinbestimmung negativ. Zwar steigen die Kallikreinwerte wieder an, ab dem 37. postoperativen Tag aber werden alle Kallikreinbestimmungen negativ. Die Harnstoffwerte schwanken bis zum 20. postoperativen Tag beträchtlich, spätere Werte sind leider nicht ermittelt worden.

Überlebenszeit: 53 Tage

Todesursache: Urämie

Histologie: Abstoßungsreaktion, hamorrhagische Niereninfarkte

Fall 15: Hektor, operiert am 5.8.1966.

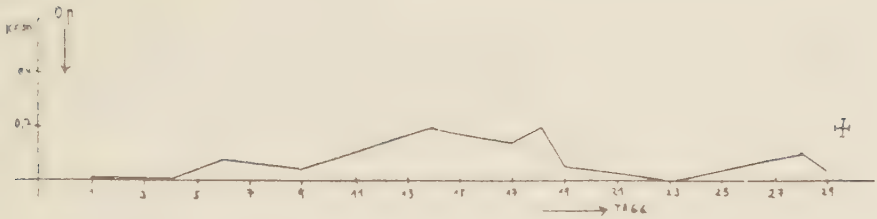


Abb. 14: Postoperativ werden 3 Kallikreinbestimmungen negativ. Auch in den nächsten 3 Wochen liegen die Kallikreinwerte sehr tief (um 0,07 KE/ml Harn). Danach wird eine weitere Bestimmung negativ. Harnstoffwerte sind leider nicht ermittelt worden.

Überlebenszeit: 1 Monat

Todesursache: Staup

Histologie: Lungeninfiltrationen, geringe glomerulo-tubuläre Nephrose.

Fall 16: Arthur, operiert am 21.8.1966.

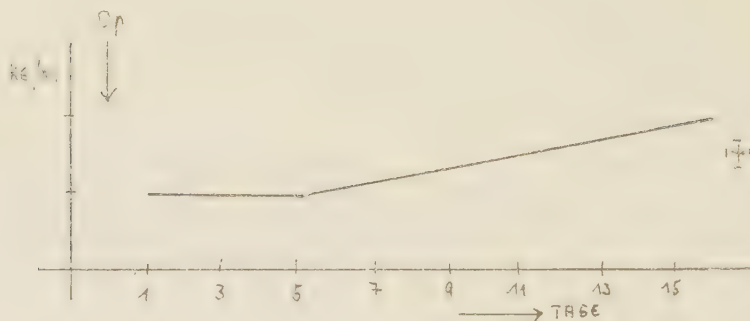


Abb. 15: Die Kallikreinwerte liegen bei allen durchgeführten Bestimmungen im mittleren Bereich (um 0,2 KE/ml Harn). Harnstoffwerte sind leider nicht ermittelt worden.

Überlebenszeit: 18 Tage

Histologie: Abstoßungsreaktion

II. DISKUSSION

Die Werte für Osmolarität, Eiweißgehalt und spezifisches Gewicht ergaben keine Anhaltspunkte für eine Abstoßungsreaktion des Transplantates oder ein anderes pathologisches Nierengeschehen.

Die Kallikreinbestimmungen bei Hunden, die für eine Transplantation vorgesehen waren, ergaben vor der Implantation Durchschnittswerte von 1,35 KE/ml Harn, die bei den Spendern ermittelten Werte lagen durchschnittlich bei 2,2 KE/ml Harn - also Werte, die im physiologischen Bereich lagen. Postoperativ sanken die Werte am 1. Tag auf durchschnittlich 0,35 KE/ml Harn, am 2. auf 0,2 KE/ml Harn. Die weiteren postoperativen Werte blieben immer in diesem Bereich und erreichten in keinem Fall mehr die physiologischen Ausgangswerte.

Da bei Entfernung einer Niere bei Ratten der Kallikreingehalt der contralateralen Seite nicht ansteigt (27), und wir annehmen können, daß dies bei Hunden ebenfalls zutrifft, muß der größte Teil dieses Absinkens der Kallikreinwerte mit dem Verlust einer Niere erklärt werden.

Dazu kommt, daß die zu transplantierende Niere wohl eine kaum zu vermeidende, wenn auch geringfügige Schädigung in der Zeit zwischen Entnahme und Implantation, und bei diesen selbst, erfährt, und es somit auch dadurch zur Einschränkung der Kallikreinproduktion kommt, wenn wir davon ausgehen, daß eine normale Ausscheidung von Kallikrein an eine intakte Nierenfunktion gebunden ist.

Bei vier der untersuchten Hunde (Fall 4, 10, 12, 15) war die Todesursache kein Nierenversagen, sondern intercurrente Krankheiten wie Staupe und Darminvagination. Beim letzten Fall (Fall 12) war Kallikrein in allen Bestimmungen nachweisbar, wie auch bei einem an Staupe erkrankten Hund (Fall 4), dessen Niere ohne wesentlichen pathologischen Befund war. Dasselbe gilt für einen weiteren Hund (Fall 10), auch wenn die beiden ersten postoperativen Bestimmungen negativ waren, was aber wohl mit einer ersten Anpassungsreaktion zu erklären ist.

Bei dem letzten Hund (Fall 15), der an Staupe starb, fielen mehrere Kallikreinbestimmungen negativ aus. Seine Niere zeigte allerdings das Bild einer glomerulotubulären Nephrose.

Bei vier Hunden (Fall 1, 2, 5, 9) wurde der histologische Befund: Nierenarterienthrombose mit anämischen Infarkten erhoben. Nur bei einem dieser Hunde (Fall 9) fielen alle Kallikreinbestimmungen positiv aus, während sie bei zwei Hunden (Fall 1,5) zu dem Zeitpunkt negativ wurden, zu dem die Harnstoffwerte anstiegen, beim dritten (Fall 2) aber vor diesem Zeitpunkt.

Sechs Hunde (Fall 7, 8, 11, 13, 14, 16) starben auf Grund einer Abstoßungsreaktion. Nur bei einem dieser Hunde (Fall 14) war Kallikrein immer nachweisbar. Bei einem (Fall 13) wurde die Kallikreinbestimmung gleichzeitig mit, bei den anderen 3, 6 und 10 Tage (Fall 8, 7, 11) vor dem Anstieg der Harnstoffwerte negativ.

Stiegen die Harnstoffwerte so sehr an, daß es zur Urämie kam, fehlte Kallikrein ab diesem Zeitpunkt im Harn vollständig, was mit früher erhobenen Befunden (28) übereinstimmt. Fielen die Kallikreinbestimmungen vor Eintritt der Urämie negativ aus, so wurden sie später, wenn auch nur kurzfristig, wieder positiv.

Schon zu Beginn der Abstoßungsreaktion reagierten die Tubuli also ganz empfindlich, und die Kallikreinproduktion wird sofort eingeschränkt oder eingestellt, während die gesamte transplantierte Niere noch in der Lage ist, die Harnstoffausscheidung zu regulieren.

Weiter könnte folgender Mechanismus für das Fehlen des Kallikreins bei einer eben beginnenden Abstoßungsreaktion mit verantwortlich gemacht werden: Das Blut aller bisher untersuchten Warm- und Kaltblüter hat die Fähigkeit, alle Kallikreinarten zu inhibieren (29-32). Im allgemeinen ist Harn frei von Kallikrein-Inhibitor; nur bei tubulärer Nierenschädigung tritt Serum-Inhibitor im Harn auf (33). Dieser Serum-Inhibitor könnte schon zu Beginn der Abstoßungsreaktion, bei der es ja zu tubulärer Nierenschädigung kommt, vermehrt sein, was zu einem weiteren Abfall der Kallikreinwerte im Harn führte.

Auch wäre es denkbar, daß bei starker Proteinurie soviel Kallikrein-Inhibitor mit in den Harn übertritt, daß das im Urin enthaltene Kallikrein inaktiviert wird. Eine größere Eiweißmenge wurde jedoch in keinem Fall festgestellt.

Es zeigt sich also, daß jede negative Kallikreinbestimmung als Warnzeichen für eine eben beginnende Abstoßungsreaktion oder ein anderes pathologisches Nierengeschehen betrachtet werden muß, da sie dieses pathologische Nierengeschehen ankündigt, bevor andere Zeichen einer Niereninsuffizienz auftreten.

III. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

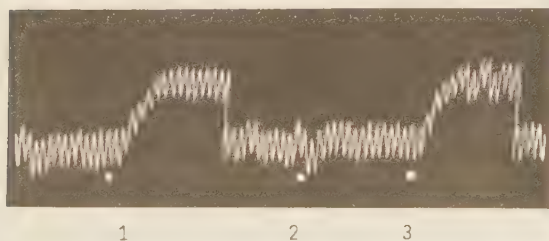
Die Nierentransplantationen wurden an der Chirurgischen Universitätsklinik durchgeführt.

Die Patienten wurden auf die immunsuppressiv wirkenden Mittel Imuran und Prednison eingestellt.

Die Kallikreinbestimmungen wurden wie beschrieben durchgeführt.

Wie im Harn eines Transplantathundes ließ sich im Harn zweier Patienten mit Nierentransplantaten mehrfach ein blutdrucksteigerndes Prinzip nachweisen, das als Renin identifiziert werden konnte; Inkubation des Urins mit Hunde- oder Rinderserum, Enteiweißung mit Salzsäure und Erhitzen ergab Angiotensin. Ausgetestet wurde Renin durch intravenöse Injektion am narkotisierten Hund (siehe Abbildung).

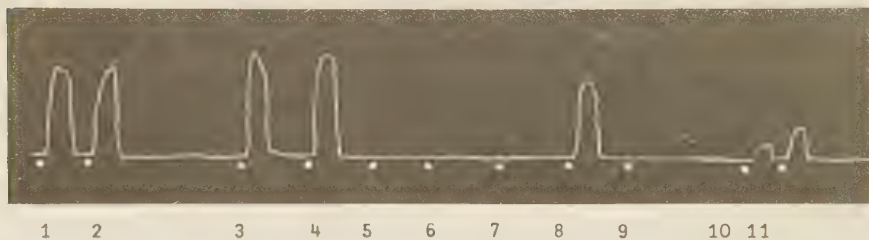
Nachweis von Renin im Harn von
nierenimplantierten Patienten



1) Hundeserum + Harn von nierenimplantierten Patienten; 2) Hundeserum, allein; 3) Hundeserum + Mäuse-Isorenin

Die Transplantation der Nieren eines Verstorbenen bei zwei nierenlosen Patienten führte über mehrere Tage zur Ausscheidung eines kochbeständigen, blutdrucksenkenden Prinzips. Diese als Histamin angesprochene Substanz kontrahierte den isolierten Meerschweinchendarm (siehe Abbildung) und ihre Wirkung wurde durch Antisin aufgehoben.

Nachweis von Histamin im Harn von nierenimplantierten Patienten



- 1) 0,1 ml Harn; 2) 1 μ g Histamin; 3) 2 μ g Bradykinin; 4) 0,1 ml Harn;
 5) 5 μ g Antistin; 6) 0,1 ml Harn; 7) 1 μ g Histamin; 8) 2 μ g Bradykinin;
 9) 0,1 ml Harn; 10) 1 μ g Histamin; 11) 0,1 ml Harn.

Alle anderen klinischen Werte wurden uns freundlicherweise von der Chirurgischen Universitätsklinik München zur Verfügung gestellt.

Fall 1: B., ♂, 23 Jahre. Bei dem Patienten handelt es sich um eine hypertone und nephrotische Verlaufsform einer - histologisch gesicherten - chronischen Glomerulonephritis im terminalen Stadium bei einer Doppelniere links.

1.4.1966: Bilaterale Nephrektomie, Milzexstirpation bei schwerer Milz- und Leberstauung

22.5.1966: Nierentransplantation

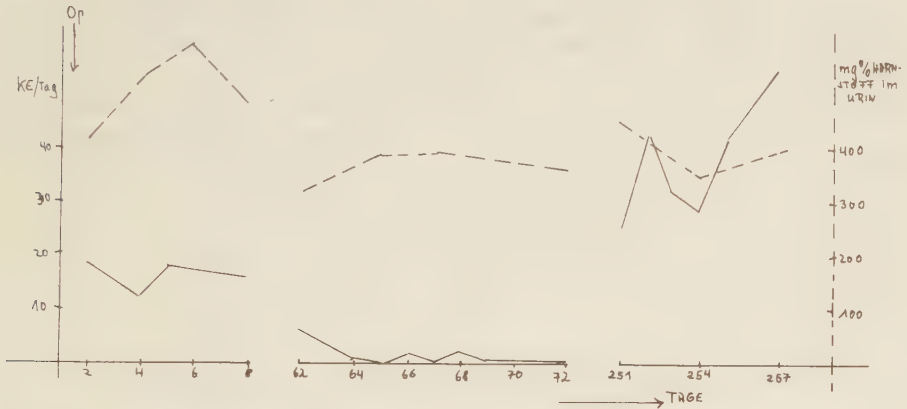


Abb. 16: Die Kallikreinwerte lagen postoperativ fast gleichmäßig bei 14 ± 6 KE/Tag. Am 68. postoperativen Tag war eine Kallikreinbestimmung negativ. Die nächsten 20 Kallikreinbestimmungen waren ebenfalls negativ, bis auf 4 Ausnahmen, bei denen die Werte aber sehr tief lagen (um 1,5 KE/Tag). Im Januar 1967 wurden 15 weitere Kallikreinbestimmungen durchgeführt. Die Werte lagen gleichmäßig bei 30 ± 10 KE/Tag.

Die Harnstoffwerte lagen im Serum fast konstant bei 40 - 50 mg%, im Urin bei 350 mg%.

Bei 5 Untersuchungen wurde Renin im Urin gefunden.

Die Urintagesmenge lag am Anfang bei 2000 ml und sank später für 2 Wochen auf Werte von durchschnittlich 300 ml, und zwar kurz vor dem Zeitpunkt, an dem Kallikrein nicht nachweisbar war. Bei den letzten Bestimmungen war sie wieder stark angestiegen.

Der Blutdruck sank von 200/110 mm Hg auf 135/70 mm Hg ab, um zu dem Zeitpunkt, an dem Renin im Urin festgestellt wurde, wieder auf Werte von 200/125 mm Hg anzusteigen.

Die Werte der Kaliumausscheidung lagen im Bereich der Norm, die der Natriumausscheidung waren vermindert, unterlagen aber keinen nennenswerten Schwankungen.

Fall 2: G., ♂, 40 Jahre. Bei dem Patienten handelt es sich um eine Glomerulonephritis im terminalen Stadium mit malignem Hypertonus.

24. 4. 1966: Bilaterale Nephrektomie

27. 6. 1966: Nierentransplantation. Die transplantierte Niere war eine Schockniere.

30. 12. 1966: Entfernung des Transplantates

30. 1. 1966: Akuter Herzstillstand

Nierenbefund vom 11. 1. 1967: Deutliche Zeichen einer chronischen Abstoßung.

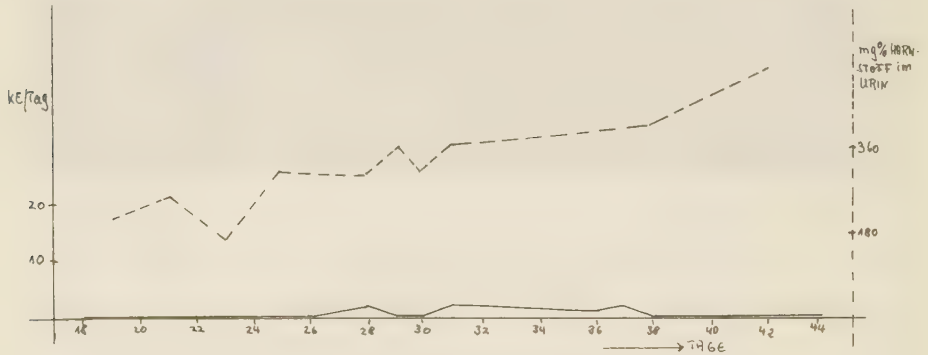


Abb. 17: Bis auf 5 Ausnahmen, deren Werte aber sehr tief bei 1,5 KE/Tag lagen, waren alle Kallikreinbestimmungen negativ.

Die Harnstoffwerte im Urin stiegen langsam an, während die des Serums etwas abnahmen.

Bei 3 Untersuchungen wurde Renin gefunden.

Die Urinproduktion setzte zögernd ein (Schockniere), dann lagen die Werte der Tagesurinmenge allerdings bei 3000 ml.

Der Blutdruck sank von 210/120 mm Hg auf 175/105 mm Hg.

Die Werte der Kalium- und Natriumausscheidungen lagen etwas unterhalb der Norm, waren aber gleichmäßig.

Fall 3: Ba., ♂ 33 Jahre. Bei dem Patienten handelt es sich um eine fortgeschrittene, chronische, intrakapilläre Glomerulonephritis mit Ausbildung einer Schrumpfniere sowie maligner Nephrosklerose und Hypertonus.

3. 9. 1966; Nierentransplantation

14. 10. 1966; Duodenotomie und Gastrotomie

17. 11. 1966; Billroth II wegen eines Duodenalulcus

19. 11. 1966; Akuter Herzstillstand

Nierenbefund vom 24. 12. 1966: Ungewöhnlich schwere Intimafibrose großer Nierenarterienäste mit ausgedehnten anämischen Infarkten des Nierenparenchyms sowie einer fortschreitenden Hyalinisierung der Glomerula auch in den nicht infarzierten Nierenanteilen.

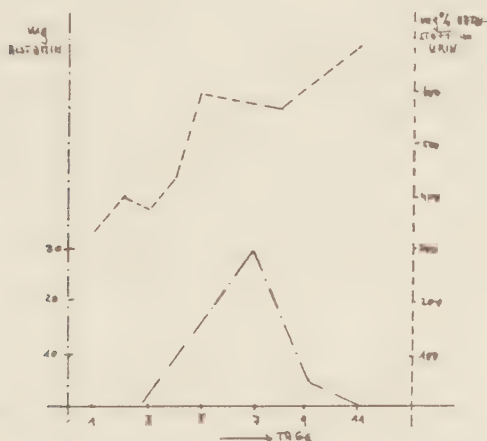


Abb. 18: Alle postoperativen Kallikreinbestimmungen waren negativ.

Die Harnstoffwerte im Serum lagen tief, die im Urin stiegen ständig an.

Am 3. bis 11. postoperativen Tag wurden im Urin Histamin mit einem Höchstwert von 30 mg/Tag gefunden.

Die Tagesurinmenge nahm von 4000 ml auf 1500 ml ab.

Der Blutdruck sank von 210/115 mm Hg auf 145/90 mm Hg.

Die Kalium- und Natriumausscheidungen lagen konstant tief.

Fall 1: W., ♂, 22 Jahre. Bei dem Patienten handelt es sich um eine intra-kapillare Glomerulonephritis mit Schrumpfnieren beiderseits und unterschiedlich starker Arterio-arteriosklerose.

3.9.1966: Nierentransplantation

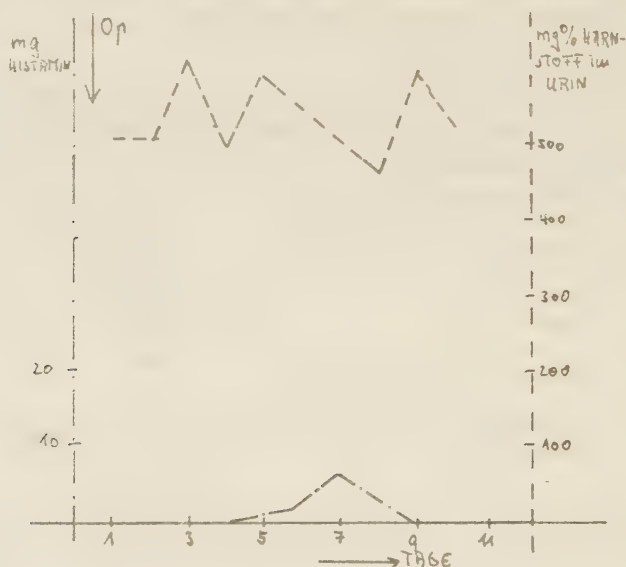


Abb. 19: Alle bis zum 11. postoperativen Tag durchgeführten Kallikreinbestimmungen fielen negativ aus. Am 19.1. und 2.2.1967 wurden weitere Kallikreinbestimmungen durchgeführt: Die Kallikreinwerte lagen im physiologischen Bereich (112 und 220 KE/Tag).

Die Harnstoffwerte lagen hoch.

Am 1. bis 9. postoperativen Tag wurde im Urin Histamin mit einem Höchstwert von 6,3 mg/Tag gefunden.

Die Tagesurinmenge lag bei 3000 ml.

Der Blutdruck blieb konstant bei 210/130 mm Hg.

Die Werte für die Kalium- und Natriumausscheidungen lagen tief und zeigten Schwankungen.

Fall 5: Bu., 47 Jahre. Bei der Patientin handelt es sich um chronisches Nierenversagen mit Nephrosklerose und Hypertonus.

23. 9. 1966: Nierentransplantation

12. 10. 1966: Ausraumung von Blutkoageln im Bereich des Transplantates

23. 10. 1966: Revision einer Anastomose und Anlegen einer Draconprothese.

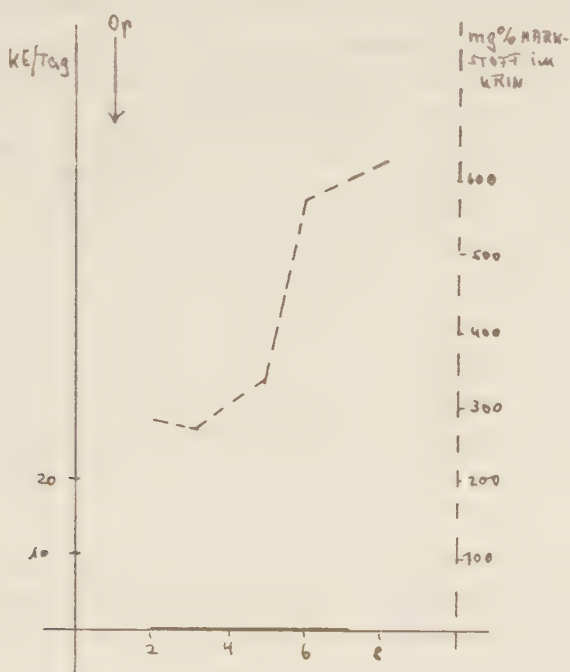


Abb. 20: Alle durchgeführten Kallikreinbestimmungen fielen negativ aus.

Die Harnstoffwerte im Urin stiegen beträchtlich.

Postoperativ kam es zu einer beträchtlichen Diurese, die aber einbilanziert wurde.

Der Blutdruck lag bei 180/100 mm Hg.

Die Werte der Kalium- und Natriumausscheidungen lagen im Normbereich.

Fall 6: M., ♂, 34 Jahre. Bei dem Patienten handelt es sich um eine terminale Niereninsuffizienz im Sinne einer Nephrosklerose mit Hypertonus.

8.11.1966: Splenektomie, Billroth II, bilaterale Nephrektomie

7.12.1966: Nierentransplantation. 1 Stunde nach der Operation befindet sich der Patient infolge einer arteriellen Blutung im Nierenbecken im Schock. Während dieser Zeit hat sich in funktioneller Hinsicht das Bild einer Schockniere ausgeprägt.

Zwischen dem 1. und 10. postoperativen Tag 4 Sitzungen mit 440 r.

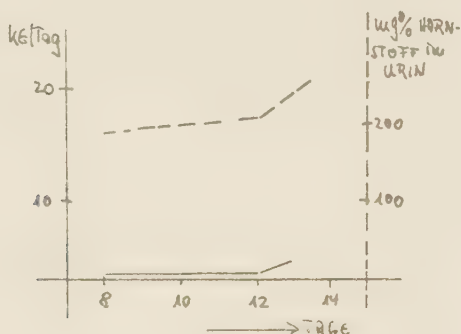


Abb. 21: Die ersten postoperativen Kallikreinbestimmungen waren negativ. Erst am 12. Tag wurden 2,0 KE/Tag gemessen. Am 10.1.1967 (34. postoperativer Tag) wurden bei einer Kallikreinbestimmung 3,6 KE/Tag gemessen.

Die Harnstoffwerte waren gleichmäßig.

Postoperativ erfolgte zunächst keine Diurese (Schock), ab dem 17. Tag aber war die Diurese normal.

Der Blutdruck lag bei 190/110 mm Hg.

Die Werte für die Kalium- und Natriumausscheidungen waren normal.

Fall 7: K., ♂, 37 Jahre. Bei dem Patienten handelt es sich um eine chronische, intrakapillare Glomerulonephritis mit Nephrosklerose und Hypertonus im praeterterminalen Stadium.

12. 12. 1966: Nierentransplantation

14. 1. 1967: Billroth II

22. 1. 1967: Allgemeines Herz- und Kreislaufversagen

Unter der Imuran-Cortison-Behandlung trat eine schleichende Staphylokokkensepsis mit zahllosen Bakterienembolien in sämtlichen Kapillargebieten des Körpers auf, die klinisch nicht erkennbar wurde. Es kam trotz Antibiotikabehandlung zum Fortschreiten der Sepsis, zu einem septischen Exanthem und zum Lungenödem.

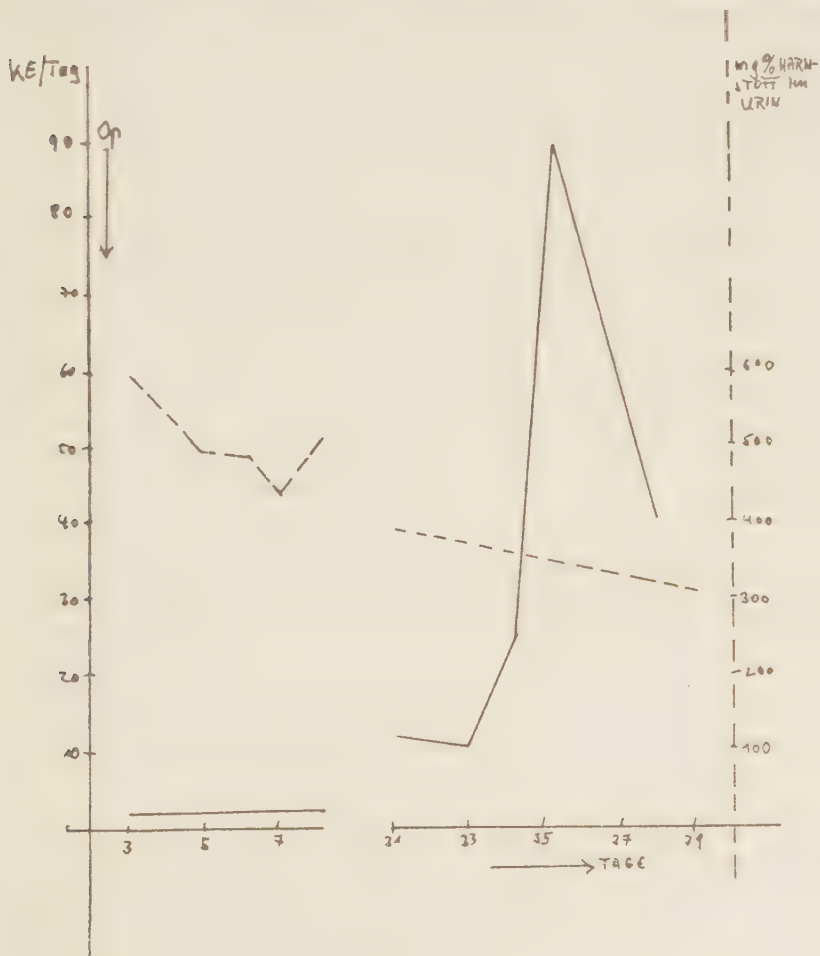


Abb. 22: Die ersten postoperativen Kallikreinbestimmungen ergaben Werte um 4 - 5 KE/Tag. 1 Monat nach der Transplantation stiegen die Kallikreinwerte fast bis in den Normbereich, um dann wieder, wenn auch nicht bis zu den niedrigen Anfangswerten, abzusinken.

Die Harnstoffwerte des Urins sanken beständig.

Nach anfänglich etwas verzögerter Diurese kam es später zu Urintagesmengen von durchschnittlich 2300 ml.

Der Blutdruck stieg von 180/100 mm Hg auf 210/110 mm Hg.

Die Werte für die Kalium- und Natriumausscheidungen lagen tief, zeigten aber keine Schwankungen.

IV. DISKUSSION

Bei Menschen mit Nierentransplantationen ergeben sich im Prinzip die gleichen Beobachtungen wie nach Transplantationen bei Hunden.

Die Kallikreinwerte im Harn sanken nach Transplantationen auf tiefe Werte, die im allgemeinen sogar noch tiefer lagen als bei Hunden.

In einigen Fällen (Fall 1, 4, 5, 6) war aktives Kallikrein im Harn postoperativ nicht nachweisbar, obwohl das Befinden der Patienten relativ gut war. Nur bei einem dieser Patienten (Fall 5) fielen alle Kallikreinbestimmungen negativ aus. Bei einem anderen (Fall 6) stiegen die Kallikreinwerte später geringfügig, bei einem weiteren (Fall 1) fast wieder bis in den Normbereich an; bei einem dieser Patienten (Fall 4) wurden die physiologischen Werte wieder erreicht.

Bei diesem letzten Patienten (Fall 4) wurde über mehrere Tage auch Histamin im Harn gefunden, allerdings nicht in solchen großen Mengen wie bei einem zweiten (Fall 3). Dieser Patient starb an Nierenversagen; alle Kallikreinbestimmungen fielen negativ aus.

Neben Nierenversagen ist hier möglicherweise noch ein Herz-Kreislauf-Versagen als Folge eines Histaminschocks als Todesursache in Betracht zu ziehen. Diese beiden, histaminausscheidenden Nieren stammten von einem Spender, so daß diese große Histaminmengen vielleicht mit einer allergischen Reaktion der Empfänger auf die vor der Implantation schon veränderten Spendernieren in Beziehung gebracht werden können. Denn die Ursache dieser Histaminfreisetzung muß vom Spenderorganismus bzw. von den Spendernieren ausgegangen sein, da bei keinem anderen der untersuchten Patienten Histamin im Harn nachgewiesen werden konnte, und die beiden histaminausscheidenden Nieren von einem Spender stammten.

Ein Patient (Fall 7) erlag einer Staphylokokkensepsis, ohne daß die Niere dadurch wesentlich pathologisch verändert worden war. Bei diesem Patienten war Kallikrein im Harn immer nachweisbar; die Kallikreinwerte lagen kurz vor dem Tod sogar fast im Normbereich.

Bei einem Patienten (Fall 2) war eine chronische Abstoßungsreaktion aufgetreten. In keiner der durchgeführten Untersuchungen konnte Kallikrein nachgewiesen werden.

Dagegen wurde bei diesem Patienten mehrmals Renin im Harn gefunden. Möglicherweise wurde diese Reninausscheidung hier, wie auch bei dem zweiten Patienten (Fall 1), bei dem diese Substanz im Harn registriert wurde, verursacht durch vorübergehenden Sauerstoffmangel etwa als Folge einer Einengung des Arterienlumens durch Abknickung des Gefäßes.

Es zeigt sich also auch hier, daß eine normale Ausscheidung von Kallikrein an eine intakte Nierenfunktion gebunden ist. Denn Kallikrein ist nach Nierentransplantationen im Harn immer nachweisbar, wenn intercurrente Krankheiten die Todesursachen waren. Dagegen reagieren die Nierentubuli auf eine Schädigung mit Einschränkung oder Einstellung der Kallikreinproduktion bzw. -sekretion.

Es muß allerdings gesagt werden, daß postoperative negative Kallikreinbestimmungen nicht in allen Fällen den Exitus zur Folge hatten, wie das bei den transplantierten Hunden der Fall war, was aber wohl der sorgfältigeren Überwachung und den intensiven therapeutischen Maßnahmen zu verdanken ist.

D. ZUSAMMENFASSUNG

I. VERHALTEN DER KALLIKREINMENGE IM HARN NACH EXPERIMENTELLEN NIERENTRANSPLANTATIONEN BEI HUNDEN

Nach Nierentransplantationen sank die Kallikreinausscheidung im Harn regelmäßig auf niedrige Werte ab und erreichte nie mehr die Ausgangswerte.

Bei nierentransplantierten Hunden, bei denen nicht das Nierenversagen, sondern intercurrente Erkrankungen wie Staupe und Darminvagination die Todesursache waren, war Kallikrein immer nachweisbar.

Bei Hunden, die an Nierenversagen durch Nierenarterienthrombose, Infarkte oder an Nephritis starben, fielen die Kallikreinbestimmungen gleichzeitig mit dem Anstieg der Harnstoffwerte negativ aus.

Bei Hunden, die der Abstoßungsreaktion erlagen, fielen die Kallikreinwerte im Harn zum Teil Tage vor dem Anstieg der Harnstoffwerte auf Null ab.

Kallikreinbestimmungen im Harn erweisen sich also als feiner Indikator für ein pathologisches Nierengeschehen nach Transplantationen, da bei ihrem negativen Ausfall mit dem Exitus zu rechnen ist.

II. VERHALTEN DER KALLIKREINMENGE IM HARN NACH NIERENTRANSPLANTATIONEN BEI MENSCHEN

Nach Nierentransplantationen sank die Kallikreinausscheidung im Harn regelmäßig auf sehr niedrige Werte ab.

Die ersten postoperativen Kallikreinbestimmungen fielen bei einigen Patienten negativ aus, obwohl es diesen relativ gut ging; später wurden sie aber regelmäßig positiv.

Waren intercurrente Krankheiten die Todesursache, enthielt der Urin immer Kallikrein.

Bei einem Patienten, bei dem eine chronische Abstoßungsreaktion auftrat, war Kallikrein im Harn niemals nachweisbar.

Diese Ergebnisse legen es nahe, die Kallikreinbestimmungen im Harn beim Menschen als diagnostische Methode anzuwenden - wobei man wohl die Bestimmung am narkotisierten Tier vermeiden und zur biochemischen Bestimmung anhand eines synthetischen Substrats für Kallikrein übergehen sollte.

Herrn Professor Dr. Dr. E. Werle danke ich
für die Stellung des Themas und die Überlas-
sung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Priv. Doz. Dr. R. Pichlmayr möchte ich
für seine Unterstützung danken.

Herrn A. Schmal bin ich für seine wertvollen
Hinweise und seine Hilfe zu großem Dank
verpflichtet.

LITERATUR

- 1 Borsig, W.: Nierentransplantation. Ärztl. Fortbildung 86-90 (Nr. 2, 1966)
- 2 Werle, E., und R. Vogel: Arch. int. pharm. 185 (1960)
- 3 Schön, H., und N. Henning: Klin. Wschr. 41, 201 (1963)
- 4 Frey, E.K., H. Kraut und E. Werle: Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren, F. Enke Stuttgart, 1967
- 5 Kraut, H., E.K. Frey und E. Werle: z. physiol. Chem. 189, 97 (1930)
- 6 Werle, E.: Biochem. Z. 290, 129 (1937)
- 7 Werle, E. und P. Eckey: Bioch. Z. 269, 435 (1934)
- 8 Werle, E. in M. Schachter: Polypeptides which Affect Smooth Muscles and Blood Vessels. Pergamon Press 1960, S. 190
- 9 Werle, E. und R. Vogel: unveröffentlicht
- 10 Werle, E. und R. Vogel: Arch. int. Pharmacodyn. 131, 257 (1961)
- 11 Werle, E. und R. Vogel und G. Kaliampetos: II Weltkongreß für Gastroenterologie, München 1962; Karger, Basel, II, S. 778
- 12 Werle, E., M.M. Forell und L. Maser: Arch. exper. Path. Pharmacol. 225, 369 (1955)
- 13 Forell, M.M.: Gastroenterologia (Basel) 84, 225 (1955)
- 14 Forell, M.M.: Schweiz. med. Wschr. 87, 828 (1957)
- 15 Werle, E. und L. Maier: Klin. Wschr. 33, 1103 (1955)
- 16 Kraut, H., E.K. Frey und F. Schultz: z. physiol. Chem. 230, 259 (1934)
- 17 Rüdél, G.: Dissertation, Med. Fakultät München 1961
- 18 Werle, E.: persönliche Mitteilung
- 19 Kraye, O. und H. Rühl: Arch. exp. Path. Pharm. 162, 70 (1931)
- 20 Schneider, D. und P.W. Springorum: Arch. klin. Chir. 194, 373 (1939)
- 21 Hochrein, M. und J. Keller: Arch. exp. Path. Pharm. 159, 438 (1931)
- 22 Frey, E.K. und H. Kraut: Arch. exp. Path. Pharm. 133, 1 (1928)
- 23 Frey, E.K., E. Werle und E. Sachers: Z. exp. Med. 96, 404 (1935)

- 24 Werle, E. und G. Multhaupt: Münchn. med. Wschr. 11, 407 (1937)
- 25 Nagel, R.: Probleme und Ergebnisse der Nierentransplantationen, m+m Boeh-ringer Mannheim, Nr. 18 (1967)
- 26 Pichlmayr, R.: Herstellung und Wirkung heterologer Antilymphocytenserum, Habilitationsschrift, München (1966)
- 27 Werle, E., R. Vogel und M. Hutzler: unveröffentlicht
- 28 Frey, E.K.: Arch. klin. Chir. 148, 643 (1927)
- 29 Werle, E., L. Maier und E. Ringelmann: Naturwissenschaften 39, 328 (1952)
- 30 Mansfeld, V., A. Ziegelhöffer, Z. Horáková und J. Hladovec: Naturwis-senschaften 17, 672 (1929)
- 31 Kraut, H., E.K. Frey und E. Bauer: Z. physiol. Chem. 175, 97 (1928)
- 32 Werle, E., und W. Appel: Naturwissenschaften 45, 60 (1958)
- 33 Werle, E., und R. Vogel: Arch. int. Pharmacodyn. 126, 171 (1960)

LEBENS LAUF

Am 12. Mai 1943 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Rudolf Busse und seiner Ehefrau Elsbet, geb. Gutmann, in Weißenhorn/Thüringen geboren. Ich habe einen älteren Bruder und eine ältere Schwester. Die ersten zwei Lebensjahre verbrachte ich an meinem Geburtsort. Im Jahre 1945 zogen meine Eltern nach Heiligenstadt im Eichsfeld.

1947 übersiedelten wir von Thüringen nach Württemberg. Nach abermaligem Wohnwechsel nach Stuttgart-Feuerbach im Juni 1948 besuchte ich vom April 1949 an die Bismarck-Schule in Feuerbach. Vom 15. April 1953 an war ich am Gymnasium Feuerbach und legte dort am 16. März 1962 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium an der Universität in Marburg. Am 25. April 1963 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 28. Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1965 war ich in Wien. Ab dem Wintersemester 1965/66 studierte ich an der Universität München und legte dort am 19. Dezember 1967 die ärztliche Prüfung ab.

Am 5. Januar 1968 habe ich geheiratet.

